ÜBER DIE WIRKUNG VON NIKOTIN AUF DIE BASALSEKRETION

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AN KATZEN

MARIA KOLLIA

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0024

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. F. Holle

Über die Wirkung von Nikotin auf die Basalsekretion. Tierexperimentelle Untersuchungen an Katzen.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maria Kollia
aus Athen

Jahr 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Dr.W. Brückner
Mitberichterstatter: Professor Dr. F. Holle
Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 4. 1972

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Literaturüberblick	2
Pharmakologie	4
Material und Methodik	6
Ergebnisse	9
Besprechung der Ergebnisse	12
Zusammenfassung	15
Anhang. Graphische Darstellungen und Tabellen	17 - 30
Literaturverzeichnis	31 - 33

Einleitung.

Die Frage über die Bedeutung des Rauchens auf die Magensekretion ist wahrscheinlich genau so alt wie die Geschichte des Rauchens selbst. Zu allen Zeiten haben sich wohl Menschen, die rauchten und vor allem Menschen, die nicht rauchten, Gedanken über den schädlichen Einfluß des Nikotins auf den Magen gemacht. Durch eigene Erfahrungen aus frühester Jugend (Rauchen auf dem Schulhof!) wissen wir um den schädlichen Einfluß des Rauchens auf den Magen-Darmtrakt. Durch umfangreiche Nachuntersuchungen der bisher in unserer Klinik operierten Patienten, die nach der von HOLLE (11,12) empfohlenen Methode (selektive proximale Vagotomie) operiert worden waren, wissen wir, daß trotz der als sehr gut zu bezeichnenden Ergebnisse (Rezidivquote unter 1%) gelegentlich bei Patienten unklare Oberbauchbeschwerden auftreten können, besonders wenn das Rauchverbot nicht beachtet wird und trotz eindringlicher Ermahnungen die ursprüngliche Rauchgewohnheit beibehalten wird.
Das Literaturstudium über den Einfluß des Nikotins auf den Magen ergibt, daß, obwohl zahlreiche Arbeiten bisher auf diesem Gebiet veröffentlicht worden sind, keine eindeutigen Resultate vorliegen. In vorliegender Arbeit sollte in tierexperimentellen Untersuchungen an Katzen die Wirkung von Nikotin auf die Basalsekretion untersucht werden. Dabei wurden die folgenden Parameter bestimmt: Volumen, pH-Wert, Gesamt-Pepsin sowie die Kalium- und Natriumsekretion.

Literaturüberblick

Das sorgfältige Studium der Literatur über den Einfluß des Nikotins auf die Magensekretion zeigt unterschiedliche, zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. MOLL und FLINT (17) berichteten 1928 von 6 Patienten mit einem postencephalitischen Parkinsonismus, die mit Nikotin behandelt wurden. Gleichzeitig wurden bei diesen Patienten Magensaft-Analysen durchgeführt. Dabei zeigte sich in 5 Fällen ein Anstieg der Salzsäuresekretion, während beim 6. Patient keine Veränderung in der Magensäure gefunden wurde. Die Verfasser kamen damals zu dem Ergebnis, daß Adrenalin die Magensäure verringern würde durch Stimulation des sympathischen Systems, während Nikotin durch Lähmung des sympathischen Systems die Magensäure steigern würde. ROBERTSON u.Ma. (21) instillierten 1950 Nikotin in das Antrum von Hunden und fanden dabei keine Veränderung in der Säuresekretion. LEISHMAN (14) fand 1952, daß durch das Rauchen die Magensaftproduktion und damit die Resorption des Vitamin B_{12} gehemmt wird. OLBE und ELWIN (19) fanden jedoch 1964, daß Nikotin, in einer Konzentration von 0,1 bis 0,5%, die Steigerung der Säuresekretion im HEIDENHAIN-POUCH bewirkte, wenn es in einem innervierten Antrum-Pouch instilliert worden war. Nikotin in einer 1%igen Lösung jedoch veränderte die Säuresekretion nicht mehr. Der stimulierende Effekt von Nikotin in niedrigen Konzentrationen und der hemmende Effekt in größeren Konzentrationen gleicht wohl dem bereits bekannten Effekt an den autonomen Ganglien (20). Die von LEISHMAN

(14) beobachtete Hemmung der Magensaftproduktion und damit die verminderte Resorption des Vitamin B_{12} konnten FOULDS (9) u.Ma. nicht bestätigen. Sie vermuten, daß die Herabsetzung der Vitamin B_{12} -Resorption, wie sie mit dem Schilling-Test nachzuweisen ist, ein unabhängiger, bei der Amblyopie jedoch spezifisch ursächlicher Faktor des Krankheitsgeschehens sein kann. THOMPSON und BRÜCKNER (25) fanden 1970 eine Hemmung der Magensekretion. Eine Hemmung der Säuresekretion wurde bei einer Nikotinmenge von 20 bis 400 µg/kg pro Stunde beobachtet. Maximale Hemmung (94%) wurde bei einer Dosis von 60 µg/kg pro Stunde beobachtet. Eine maximale Hemmung der Pepsinsekretion (41%) wurde bei einer Konzentration von 80 µg Nikotin pro kg/pro Stunde gefunden. Erst kürzlich behaupteten DEBAS und COHEN (7), daß es bis heute noch keinen Anhalt dafür gibt, daß Rauchen oder Nikotin irgend eine signifikante Veränderung in der Magensekretion beim gesunden Menschen bewirkt.

Pharmakologie

Nikotin ist eines der wenig vorkommenden flüssigen Alkaloide. Es ist farblos, leicht verdampfend und stark alkalisch in der Reaktion. Offen, der Luft ausgesetzt, verändert es seine Farbe ins Braune und bekommt den Geruch von Tabak. Das Alkaloid ist leicht wasserlöslich und bildet wasserlösliche Salze. Die chemische Strukturformel des Nikotins zeigt eine Kombination aus einem Pyridin und einem Pyrrolidinring.

Nikotin wurde erstmalig aus den Tabakblättern (nicotiana tabacum) durch POSSELT und REIMAN 1828 isoliert (27). ORFILA führte 1843 bereits die ersten pharmakologischen Studien mit diesem Alkaloid durch. Erst 1889 beschrieben LANGLEY und DICKINSON die Wirkung des Nikotins auf die autonomen Ganglien. Die Autoren fanden dabei, daß eine Lähmung der autonomen Ganglien durch Nikotin diese für praeganglionäre,nicht. jedoch für postganglionäre Reize unempfindlich macht.

Nikotin zeigt in kleinen Dosen durch Depolarisierung ähnliche ganglienerregende Wirkung wie Acetylcholin. Da sich das Nebennierenmark wie eine ganglionäre Struktur verhält, setzt Nikotin dort Katechinamine frei. Nikotin in größeren Dosen blockiert nach anfänglicher Erregung sehr schnell die Ganglien auf Grund einer Dauerdepolarisierung.

Das im Tabak enthaltene Alkaloidnikotin ist ein starkes Gift. Die tödlichen Dosen beginnen bei etwa 50 mg. Nur ca. 30% des Nikotins gelangt mit dem Rauch des Hauptstromes der Zigarette oder Zigarre in den Mund des Rauchers. Der Hauptanteil des Nikotins geht in den Nebenstrom, d.h., direkt in die Luft über, so

daß die Umgebung des Rauchers, besonders in kleinen Räumen mitrauchen muß (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1967). Bei einer Zigarette mit 1 g Tabak und 1% Nikotin gehen also ca. 30%,d.h., ca. 3 mg in den Mund über. Bei Mundrauchen werden davon wiederum ca. 5%, bei mäßigem Inhalieren ca.70%, bei starkem Inhalieren mit Anhalten der Luft sogar 95% resorbiert. Etwa 10% des Nikotins werden durch die Nieren unverändert ausgeschieden, 80% vorwiegend in der Leber abgebaut.

Beobachtungsgut, benutzte Methodik und Untersuchungsmaterial.

5 Katzen standen für die vorliegende Arbeit zur Verfügung. Während der gesamten Versuchszeit wurden die Tiere mit einer Milch-Fleisch-Wasser-Ernährung einmal am Tag zur gleichen Zeit gefüttert. Frisches Wasser stand ihnen immer in ausreichender Menge zur Verfügung. Jede Katze wurde für die Operation, zum Anbringen einer Magenfistel, folgendermaßen vorbereitet:

Nahrungskarenz von 24 Stunden bei uneingeschränkter Flüssigkeitsaufnahme (Wasser). Narkotisiert wurden die Tiere vor der Operation mit NEMBUTAL, das intraperitoneal in einer Dosis von 0,05 g/kg Körpergewicht verabfolgt wurde.

Operationstechnik (Anbringen einer Magenfistel):

Mediane Oberbauchlaparotomie,ca. 3 cm lang, Eventeration,Gastrotomie im Bereich der Magenvorderwand am Übergang Corpus-Antrum in Nähe der großen Kurvatur (s.Abb.1). Einbringen einer Kunststoffistel (s.Abb.2), Fixierung und Verschluß der Gastrotomie durch eine Tabaksbeutelnaht, Wundverschluß, Operationsdauer ca. 30 Min.

Fistelkonstruktion:

Die Magenfistel bestand aus einem 6 cm langen Kunststoffrohr mit einer lichten Weite von 0,8 cm. Befestigt war die Fistel durch eine Kunststoffscheibe, die der Bauchhaut außen direkt auflag, sowie mit einer tellerartigen Erweiterung des im Magen liegenden Rohrendes. Mit einem konisch zulaufenden Stopfen

wurde die Fistel außen verschlossen (s.Abb.2).
4 - 5 Wochen nach der Operation wurden Sekretionsstudien durchgeführt: 1 - 2 Sekretionsstudien pro Woche höchstens.

Vorbereitung des Sekretionstestes:

24-stündige Nahrungskarenz bei uneingeschränkter Flüssigkeitsaufnahme. Reinigung des Fistelkanals mit einer Pinzette. Die zu untersuchenden Tiere standen während des ganzen Sekretionstests in einer Art PAWLOW'schen Versuchsstand (s.Abb.3). Um die Tiere an die Versuchsanordnung zu gewöhnen, waren den eigentlichen Sekretionsstudien mehrere Scheinversuche vorausgegangen.
Mit einem kurzen PVC-Schlauch wurde ein graduiertes Reagenzglas an der Magenfistel befestigt, in dem der abfließende Magensaft aufgefangen wurde. In Abständen von 15 Minuten wurden die Reagenzgläser gewechselt. Es wurde jeweils 2 - 3 mal in 15-minütigem Abstand die Basalsekretion gemessen, um sicher zu sein, daß die Tiere nicht in stimuliertem Zustand sich befanden. Sodann wurde den Versuchstieren Nikotin-hydrogen tartrat*) in der jeweiligen Dosierung subkutan verabreicht. Anschließend wurde wiederum in 15-minütigem Abstand der Magensaft gesammelt. Der Versuch galt dann als beendet, wenn die Magensaftmenge pro Zeiteinheit wieder der Basalsekretion entsprach. Nikotin-hydrogen tartrat*) wurde in folgender Dosierung verabreicht: 0,5 µg/kg Körpergewicht; 1,0 µg/kg Körpergewicht; 5,0 µg/kg Körpergewicht; 10,0 µg/kg Körpergewicht; 20,0 µg/kg Körpergewicht und 40,0 µg/kg Körpergewicht.

*) British Drug Houses, Ltd., Poole, England.

Auswertung der Magensäfte:

1. Menge des Magensaftes:

Diese wurde sofort an den graduierten Reagenzgläsern abgelesen.

2. Magensäure:

Mit einem BECKMAN pH-Meter H 3 wurde der pH-Wert gemessen. Von dem pH-Wert wurde mit Hilfe der MOORE'schen (18) Umrechnung auf m Eq/L geschlossen und die Gesamtsäure pro 15 Minuten errechnet.

3. Bestimmung des Pepsins bzw. der peptischen Aktivität nach ANSON und MIRSKY (1), modifiziert nach HAENDLE, LORENZ, STURM und WERLE (10):

Der auf den Pepsingehalt zu untersuchende Magensaft wurde mit 5 ml Substratlösung (2g Haemoglobin/100 ml 0,06 N HCL) bei 25° C 15 Minuten im Wasserbad inkubiert. Das Endvolumen betrug 6 ml (Volumenausgleich mit 0,01 ml N HCL). Nach Reaktionsstop mit 10 ml einer 4%igen Trichloressigsäure wurde nach 30 Minuten abfiltriert. Die Extinktion des Filtrates wurde gegen einen Leerwert bei 278 nm im Spektralphotometer BECKMAN DU gemessen. Als Leerwert diente ein sofort mit Trichloressigsäure inaktivierter Ansatz. Eine Eichkurve wurde mit kristallinem Pepsin aufgestellt.

4. Bestimmung von Natrium und Kalium:

Die Bestimmung erfolgte mit dem Flammenphotometer nach EPPENDORF. Für die Natriumbestimmung war eine Verdünnung mit destilliertem Wasser 1: 200 und für die Kaliumbestimmung eine Verdünnung 1:20 erforderlich. Alle Werte wurden mit Humanserum der Behring-Werke auf ihre Richtigkeit kontrolliert. Die Werte wurden in mval/L angegeben.

Ergebnisse:

1. Volumen:

In der Basalsekretion betrug das Magensaftvolumen bei allen 5 untersuchten Katzen durchschnittlich 0,60 ml pro 15 Min. (s. Tab.VI). Nach Injektion von 0,5 µg Nikotin pro kg Körpergewicht stieg das durchschnittliche Saftvolumen in den ersten 15 Min. auf 1,21 ml an (100%). Wie Tabelle VI zeigt, war auch in den folgenden 45 Min. das durchschnittliche Magensaftvolumen signifikant erhöht. - Nach Injektion von 1,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht zeigte sich ebenfalls ein leichter, nicht signifikanter (25%) Anstieg des Magensaftvolumens auf 0,77 ml in den ersten 15 Min., während in den weiteren 45 Min. kein Anstieg des Volumens mehr erkennbar war. - Nach Injektion von 5,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht war das durchschnittliche Magensaftvolumen in den ersten 15 Min. nicht verändert, sank jedoch in den folgenden 45 Min. signifikant (30%) ab. - Nach Injektion von 10,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht war in den ersten 45 Min. ebenfalls eine eindeutige Volumenabnahme zu beobachten. - Nach Injektion von 20,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht war - nach einer anfänglichen Volumenabnahme in den ersten 15 Min. - in den folgenden 15 Min. eine Volumenzunahme um 60% (0,97 ml) zu beobachten.-Nach einer Gabe von 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht jedoch kam es zu einer kontinuierlichen signifikanten Volumenabnahme, welche schließlich 45% betrug.

2. pH-Wert:

Der durchschnittliche pH-Wert in der Basalsekretion betrug bei

allen 5 untersuchten Katzen 4,15. Wie Tabelle VI zeigt, kam es nach Injektion von Nikotin bei keiner der 6 gewählten Injektionsmenge zu einer signifikanten Änderung des pH-Wertes. Daraus resultiert, daß trotz signifikanter Änderung des Magensaftvolumens nach Injektion von Nikotin, es trotzdem zu keiner signifikanten Änderung der Gesamtsäuremenge gekommen ist.

3. Pepsinsekretion:

Die Pepsinsekretion betrug bei allen 5 untersuchten Katzen in 15 Min. durchschnittlich 115,0 µg. Nach Injektion von 0,5 µg Nikotin pro kg Körpergewicht kam es nach 45 Min. zu einer Steigerung der Pepsinsekretion um 30%. - Nach Injektion von 1,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht kam es bereits in den ersten 15 Min. zu einem signifikanten Anstieg der Pepsinsekretion (32%). Danach konnte ein kontinuierlicher Abfall der Pepsinsekretion bis auf 30% beobachtet werden. - Nach Injektion von 5,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht konnte in den ersten 15 Min. ein signifikanter Anstieg der Pepsinsekretion um 50% festgestellt werden. Danach konnte wiederum ein kontinuierlicher Abfall der Pepsinsekretion bis auf 45% beobachtet werden. - Nach Injektion von 10,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht kam es in den ersten 30 Min. zu keiner signifikanten Veränderung der Pepsinsekretion. Danach konnte jedoch ein Abfall der Pepsinsekretion um 60% gefunden werden. - Nach Injektion von 20,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht kam es zu einem signifikanten Abfall der Pepsinsekretion, der schließlich sogar 75% betrug. - Nach Injektion von 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht konnte ebenfalls ein signifikanter Abfall der Pepsinsekretion (zwischen 44 und 56% schwankend) beobachtet werden.

4. Natriumsekretion:

Die durchschnittliche Natriumsekretion bei allen 5 untersuchten Katzen betrug in der Basalsekretion 70,0 mval/L in 15 Min. Wie Tabelle VI zeigt, kommt es nach Injektion von 0,5 ug Nikotin pro kg Körpergewicht in den ersten 15 Min. zu einem signifikanten Anstieg (30%), gefolgt von einem Rückgang der Natriumsekretion auf Normalwerte. Lediglich nach 45 Min. war ein kurzzeitiger Anstieg der Natriumsekretion (140%) zu beobachten. Nach Injektion von 1,0 µg, 5,0 µg sowie 10,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht waren keine signifikanten Veränderungen in der Natriumsekretion zu beobachten. Lediglich nach Injektion von 20,0 bzw. 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht waren vorübergehend signifikante Anstiege in der Natriumsekretion zu beobachten (Einheiten s.Tabelle VI).

5. Kaliumsekretion:

Die durchschnittliche Kaliumsekretion betrug bei allen 5 untersuchten Katzen in der Basalsekretion 9,6 mval/L in 15 Min. Wie Tab.VI zeigt, kommt es nach Injektion von 0,5 µg, 1,0 µg, 5,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht, sowie nach Injektion von 20,0 und 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht zu einem signifikanten Anstieg in der Kaliumsekretion.

Besprechung der Ergebnisse

Die Nikotinwirkungen auf den Magen scheinen von Spezies zu Spezies zu schwanken. Dies beruht wahrscheinlich auf Unterschieden in der Innervation und damit dem Vorhandensein verschiedener Mediatorstoffe (24). So kontrahiert sich z.B. der isolierte Dünndarm des Kaninchens auf Nikotin hin, während der menschliche Dünndarm nach Gaben von Nikotin relaxiert wird. Die starken Unterschiede der Nikotinwirkung der Menschen sind möglicherweise eine Folge der unterschiedlich wirksamen Dosis, die durch die verschieden große Resorption und durch andere Variablen der Nikotinaufnahme durch den Körper zustande kommen kann. Über die Magenentleerungszeit liegen widersprechende Berichte vor. Es scheint, daß sowohl eine verzögerte, als auch eine beschleunigte Magenentleerung beim Rauchen auftreten kann, über eine leichte Verzögerung wird jedoch häufiger berichtet(24).

Über die Beeinflussung der Acidität des Magensaftes liegen ebenfalls verschiedene Berichte vor. Nikotin kann die Konzentration der freien und gebundenen Salzsäure unbeeinflußt lassen, erhöhen oder auch erniedrigen. Der Appetit scheint bei Rauchern geringer zu sein als bei Nichtrauchern. Gewichtszunahme nach Nikotinentwöhnung ist eine bekannte Erscheinung und beruht auf der Beeinflussung des Stoffwechsels (z.B. des Zuckerstoffwechsels), zentralen Mechanismen (z.B.Nor-Adrenalin-Freisetzung im Großhirn), psychischen Faktoren und der Hemmung der Hungerkontraktionen.

Wie bereits erwähnt, fanden ROBERTSON u.Ma. 1950 (21), daß Nikotin, welches lokal in das Antrum von unten instilliert worden

war, die Säuresekretion nicht zu stimulieren vermochte. OLBE und ELWIN dagegen konnten 1964 zeigen (19), daß Nikotin in einer Konzentration von 0,1 bis 0,5%, die Säuresekretion in einem Heidenhain-Pouch stimulieren konnte. Sorgfältiges Studium der Literatur zeigt, daß bezüglich der Wirkung von Nikotin auf die Magensekretion nur widersprüchliche Ergebnisse existieren. So ist es nicht verwunderlich, daß erst kürzlich DEBAS und COHEN (7) behaupteten, es gäbe noch keinen sicheren Beweis dafür, daß Rauchen bzw. Nikotin irgend eine signifikante Veränderung in der Magensekretion bei Menschen hervorrufe. Außerdem sei die Wirkung von Nikotin bei Geschwürspatienten noch nicht ausreichend untersucht.

Ein Hauptgrund für die unterschiedliche Wirkung von Nikotin auf die Magensekretion ist zweifellos die unterschiedlich gewählte Dosierung. THOMPSON und BRÜCKNER (25)wählten in ihrer Arbeit eine Nikotinkonzentration, die zwischen 20 und 400 µg pro kg pro Stunde lag. Sie fanden dabei, daß die Säuresekretion maximal bei einer Dosierung von 40 µg Nikotin pro kg pro Stunde gehemmt wurde. Außerdem fanden sie, daß die Pepsinsekretion maximal bei einer Dosierung von 80 µg Nikotin pro kg pro Stunde gehemmt wurde. Um diese Untersuchungen fortzusetzen, wurde in vorliegender Arbeit wesentlich geringere Konzentrationen (zwischen 0,5 µg und 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht) gewählt.

Die in vorliegender Arbeit enthaltenen Ergebnisse stehen in keinem Widerspruch zu denen von THOMPSON und BRÜCKNER (25)beobachteten Veränderungen . Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich durch das unterschiedliche Verhalten von Nikotin in verschiedenen Konzentrationen erklären: Nikotin zeigt bekanntlich

in kleinen Dosen durch Depolarisierung ähnliche ganglienerregende Wirkung wie Acetylcholin. Da sich das Nebennierenmark wie eine ganglionäre Struktur verhält, setzt Nikotin dort Katechinamine frei. Wie aus der Pharmakologie bekannt ist, blokkiert Nikotin jedoch in größeren Dosen nach anfänglicher Erregung, sehr schnell die Ganglien auf Grund einer Dauerdepolarisierung.

Auf Grund vorliegender Untersuchungen kann demnach geschlossen werden, daß Nikotin in kleinsten Mengen (zwischen 0,5 µg und 5 µg Nikotin pro kg/Körpergewicht) einen gewissen stimulierenden Effekt auf die Pepsinsekretion ausübt. Aus diesem Grunde ist jedem Ulcuspatienten vom Rauchen abzuraten, während bei einem normalen gesunden Menschen gegen den Genuß einer Zigarette,besonders nach dem Essen, nichts einzuwenden ist.

Weitere Untersuchungen haben zu klären, inwieweit jedoch Nikotin auf die stimulierte Magensekretion wirkt.

Zusammenfassung

An 5 Katzen wurden Magensekretionsstudien vor und nach Gabe von Nikotin durchgeführt. Es wurde dabei eine Dosierung von 0,5 µg, 1,0 µg, 5,0 µg, 10,0 µg, 20,0 µg und 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht gewählt. Bestimmt wurden dabei folgende Parameter: Volumen, pH-Werte, Gesamtsäure, Gesamt-Pepsin, sowie die Kalium- und Natrium-sekretion.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Volumen:

Durchschnittliches Magensaftvolumen in der Basalsekretion: 0,60 ml pro 15 min. Nach Injektion von kleinen Mengen von Nikotin (0,5 µg bis 5,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht) war ein signifkanter Anstieg des Volumens zu beobachten (bis zu 100%). Nach Injektion von größeren Mengen von Nikotin (zwischen 5,0 µg und 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht) kam es zu einem signifikanten Abfall des Magensaftvolumens.

2. ph-Wert:

Der durchschnittliche pH-Wert in der Basalsekretion betrug bei allen 5 Katzen 4,15. Nach Injektion von Nikotin (0,5 µg bis 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht) kam es zu keiner signifikanten Änderung des pH-Wertes.

3. Säuresekretion:

Nach Injektion von Nikotin (0,5 µg bis 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht) kam es zu keiner signifikanten Änderung der Gesamtsäuremenge.

4. Pepsinsekretion :

In der Basalsekretion betrug die durchschnittliche Pepsin-

sekretion bei allen 5 untersuchten Katzen 115,0 µg pro 15 min. Nach Injektion von kleinen Nikotinmengen (0,5 µg bis 5,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht) kam es zu einem signifikanten Anstieg der Pepsinsekretion. Nach Injektion von größeren Nikotinmengen (5,0 µg bis 40,0 µg) kam es zu einem signifikanten Abfall der Pepsinsekretion (bis zu 75%).

5. Natriumsekretion:

Die durchschnittliche Natriumsekretion betrug in der Basalsekretion 70,0 mval pro Liter pro 15 min. Nach Injektion von 0,5µg Nikotin pro kg Körpergewicht kam es zu einem signifikanten Anstieg von 30%. Größere Mengen von Nikotin (1,0 µg bis 10,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht)zeigten keine signifikanten Veränderungen. Nach Injektion von 20,0 bzw. 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht: vorübergehend signifikanter Anstieg der Sekretion.

6. Kaliumsekretion:

Durchschnittliche Kaliumsekretion in der Basalsekretion: 9,6 mval/L pro 15 min. Nach Injektion von 0,5 µg, 1,0 µg, 5,0 µg sowie nach Injektion von 20,0 µg und 40,0 µg Nikotin pro kg Körpergewicht: Signifikanter Anstieg der Kaliumsekretion.

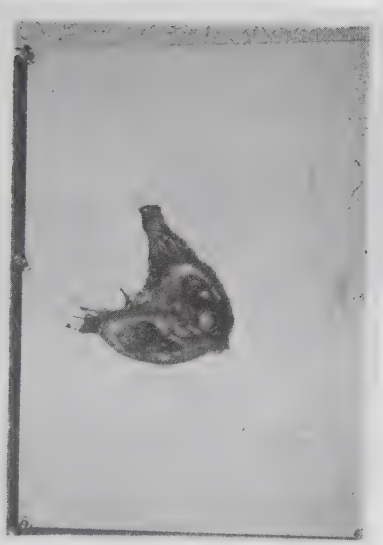

Abb.1 : Katzenmagen-Präparat mit Fistelverschluß in situ.

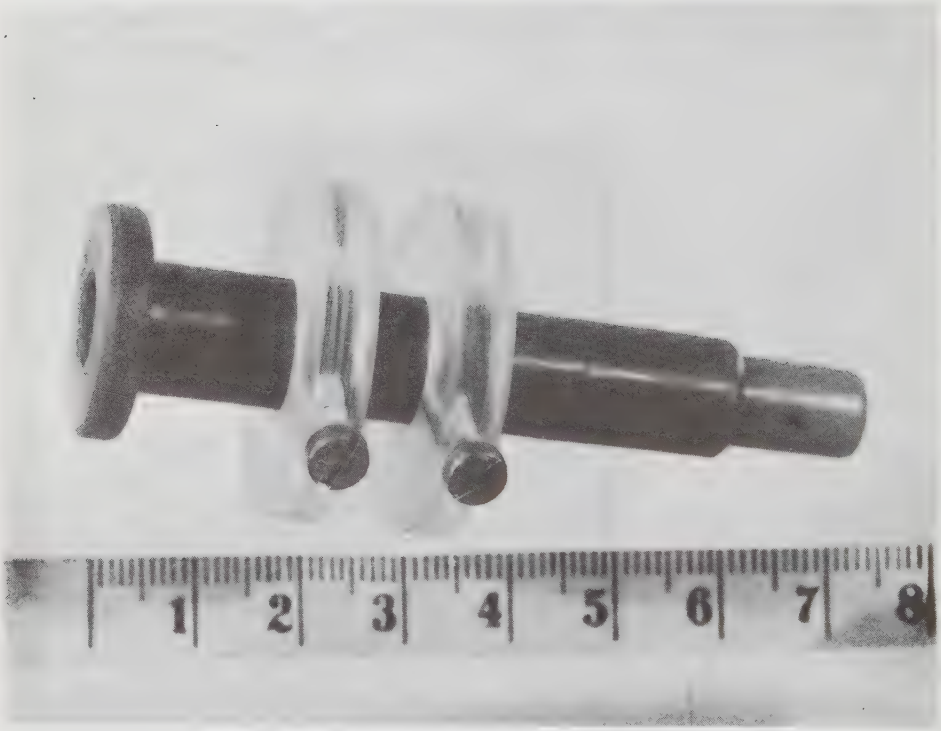

Abb.2: Original Fistelverschluß nach BRÜCKNER-LOEWENECK

Abb.3 : Demonstration der Versuchsanordnung.

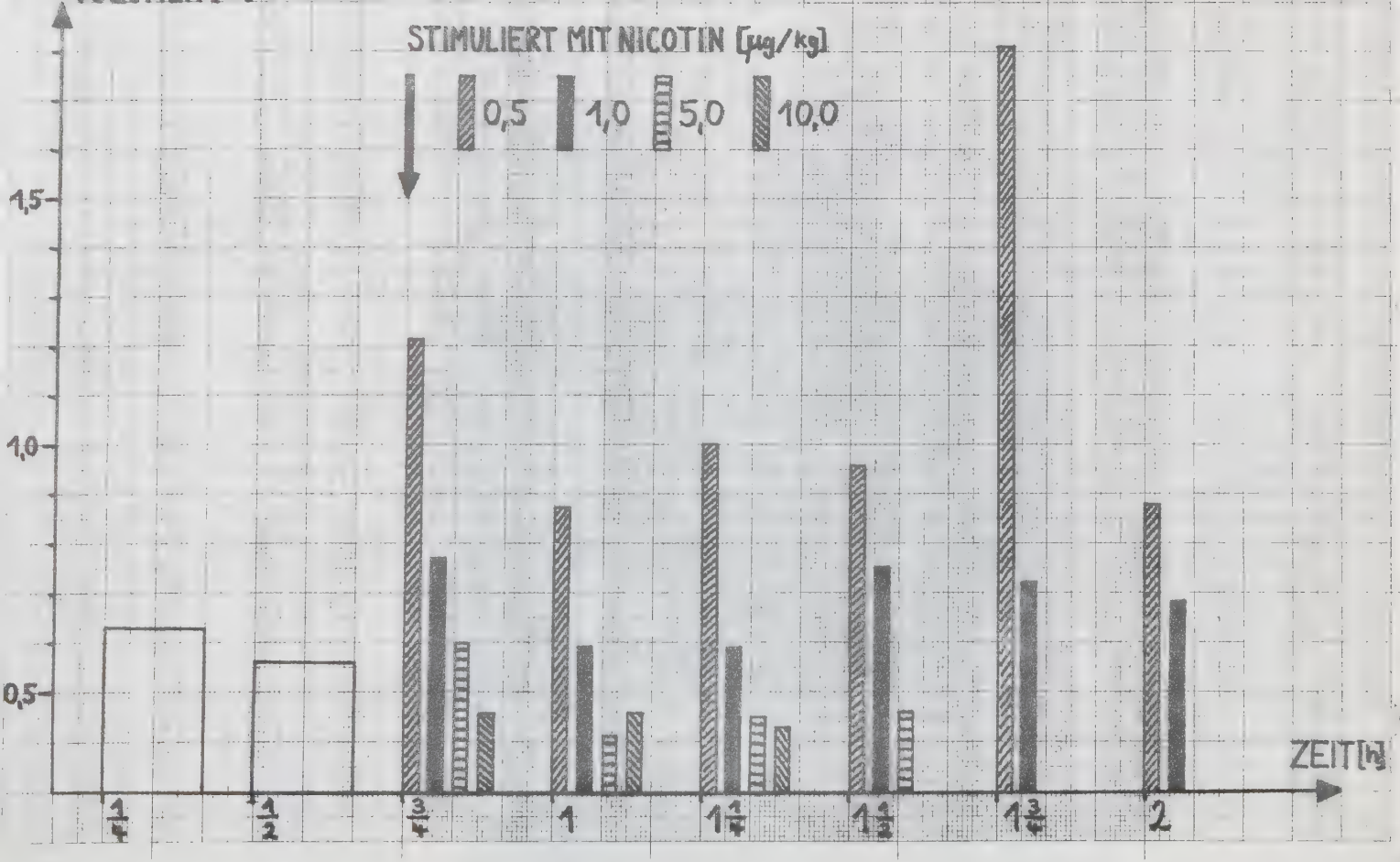

Abb.4 Veränderung des Magensaft-Volumens nach Gabe von Nikotin

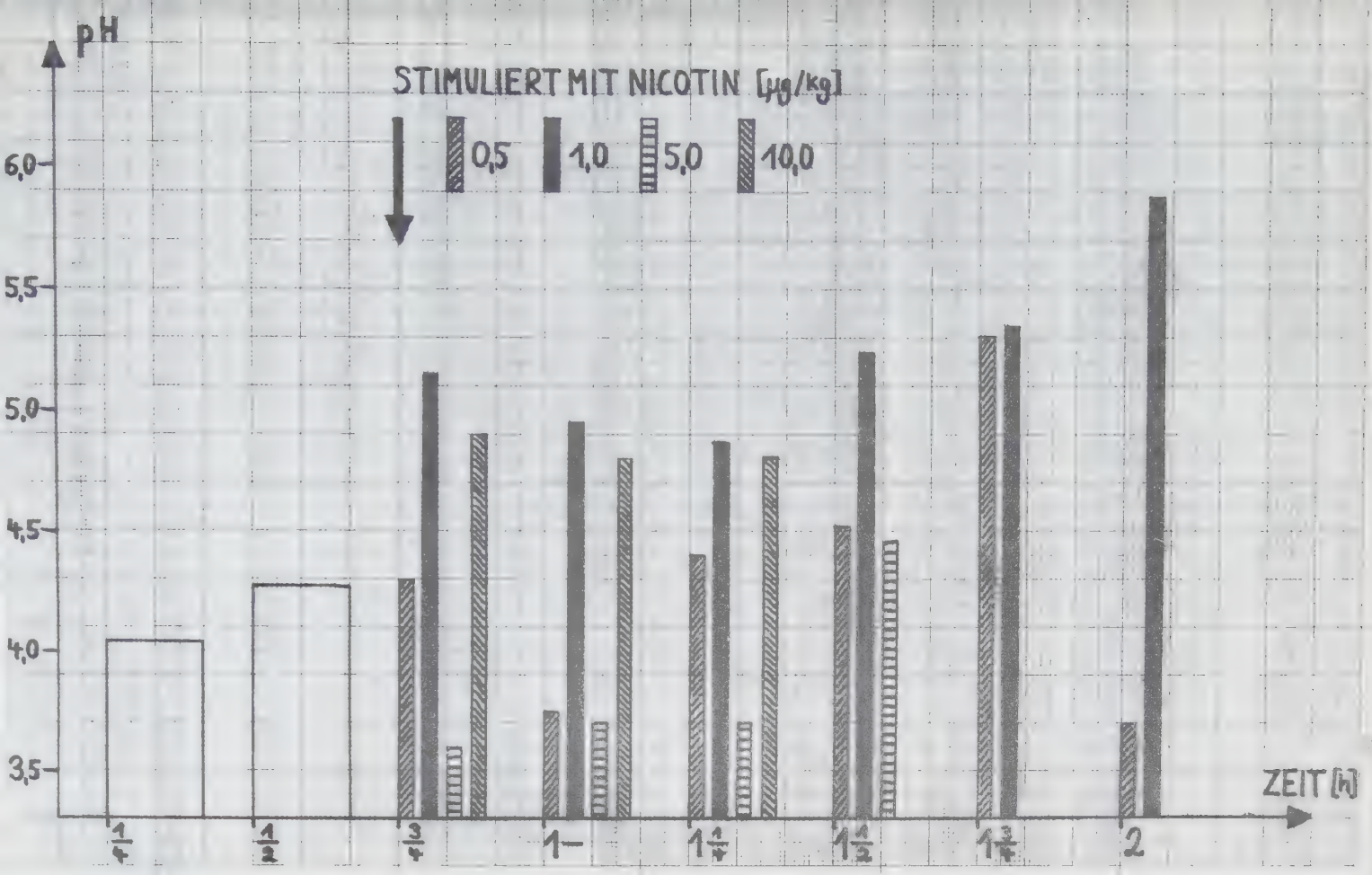

Abb.5: Veränderung des pH-Wertes nach Gabe von Nikotin

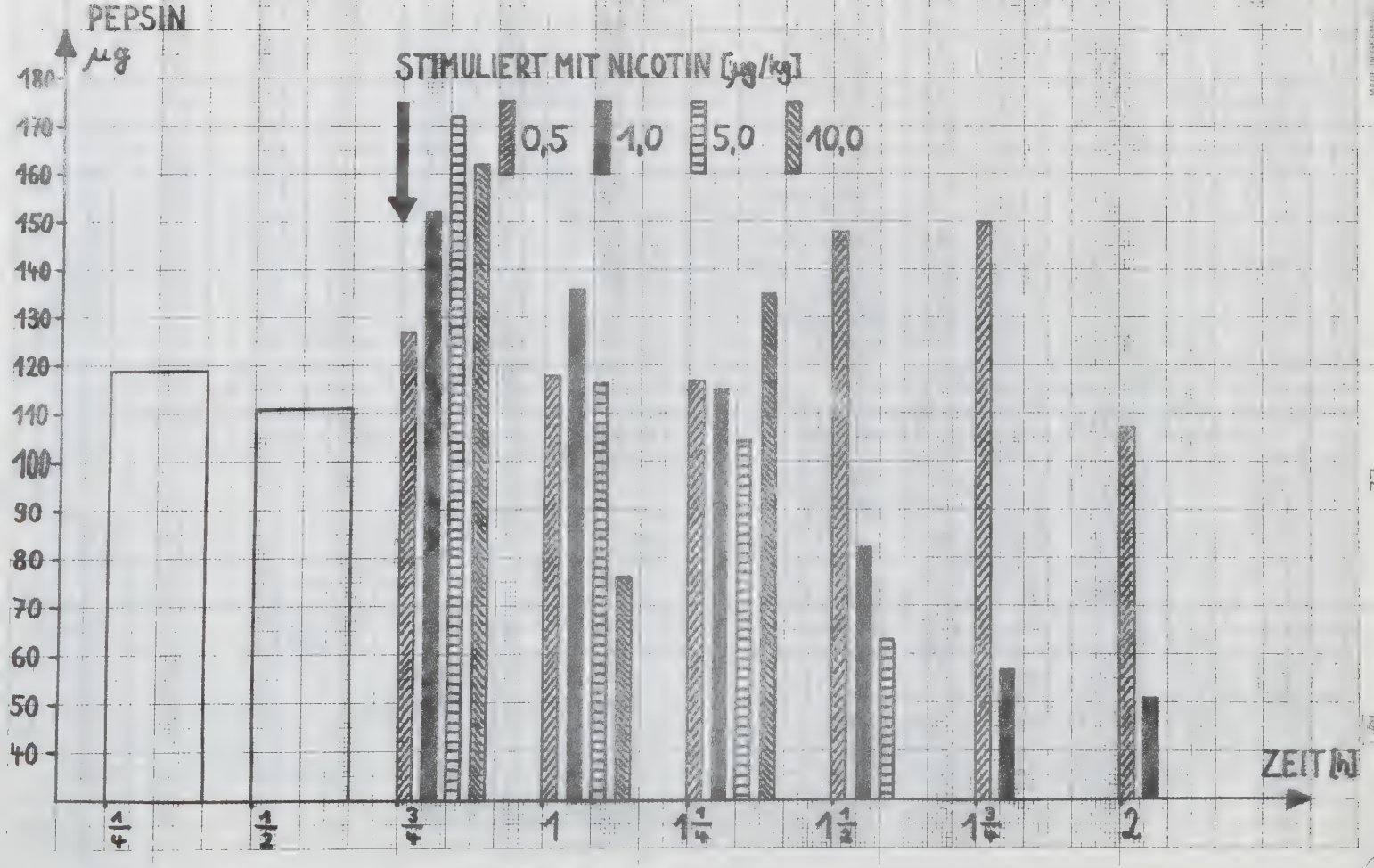

Abb.6 : Veränderungen in der Pepsinsekretion nach Gabe von Nikotin

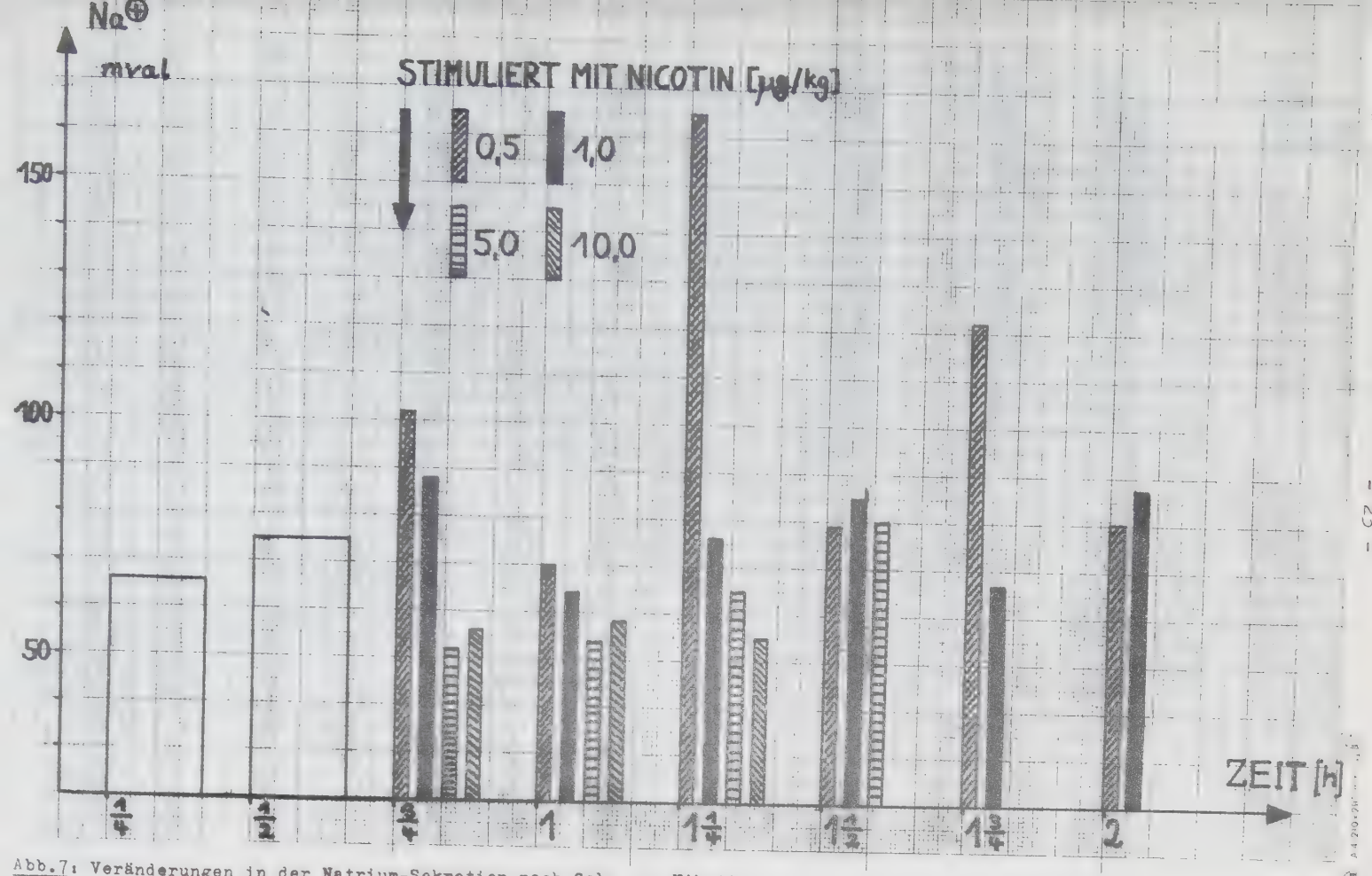

Abb.7: Veränderungen in der Natrium-Sekretion nach Gabe von Nikotin

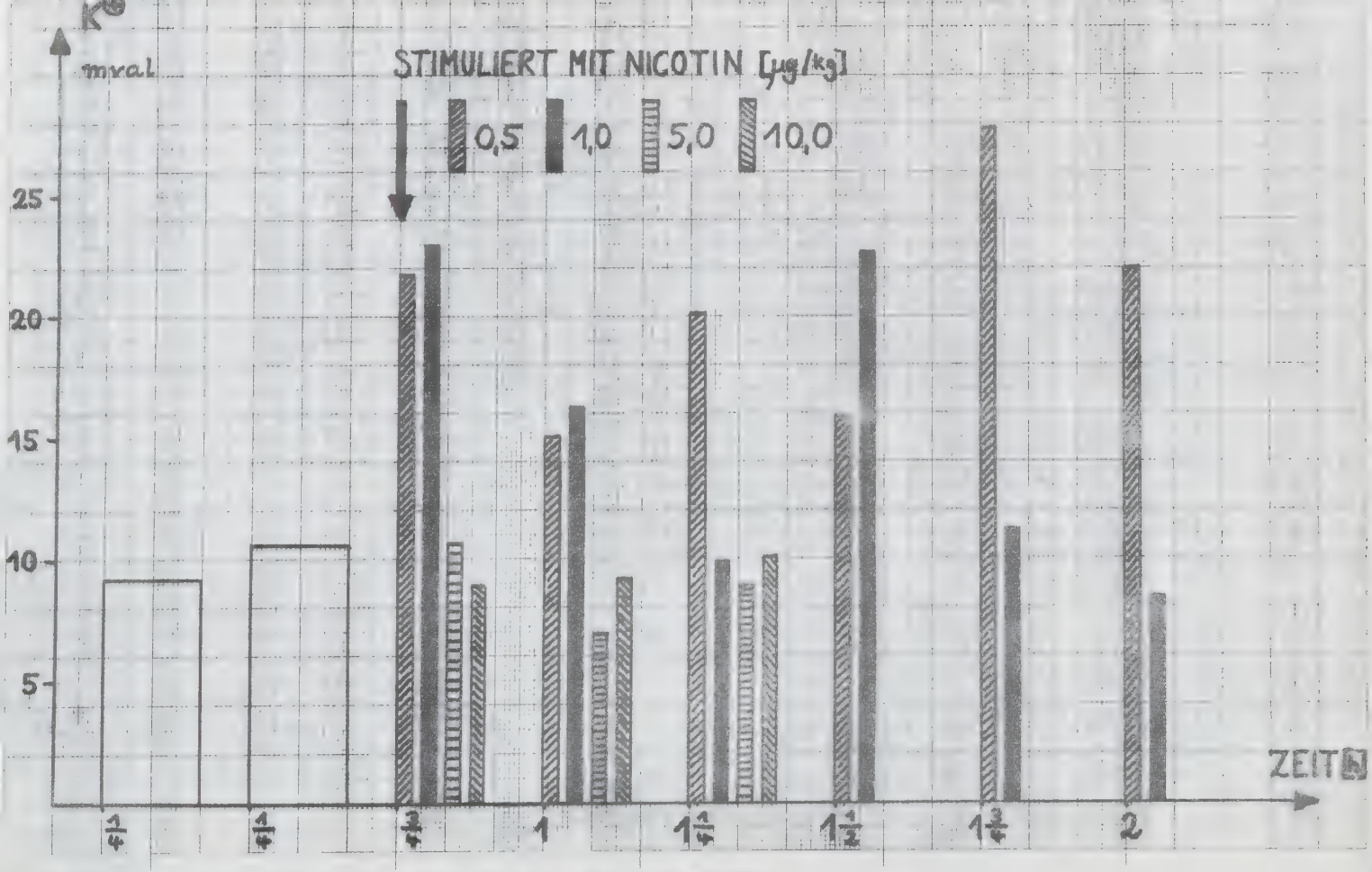

Abb.8: Veränderungen in der Kalium-Sekretion nach Gabe von Nikotin.

µg Nikotin pro kg/KG		Zeit (Min.)	Vol. (ml)	pH	Gesamt-Pepsin (µg)	Gesamt-Natrium (mval)	Gesamt-Kaliums (mval)
0,5 µg/kg	1. Versuch	15'	0,65	4,9	13,0	78,0	7,8
		30'	0,65	6,6	26,0	80,6	7,02
		45'	0,45	8,5	0,09	50,4	-
		60'	0,65	7,8	0,13	65,65	6,24
		75'	0,65	8,1	13,0	72,15	6,11
		90'	0,6	7,9	84,0	73,8	6,0
	2. Versuch	15'	0,95	6,9	57,0	106,4	9,97
		30'	0,6	6,25	96,0	78,0	5,4
		45'	0,65	5,7	136,5	81,25	5,65
		60'	0,7	6,5	56,0	84,7	6,02
1,0 µg/kg	1. Versuch	15'	1,3	6,5	161,2	143	14,95
		30'	0,55	4,2	159,5	59,4	4,73
		45'	0,7	6,15	178,5	9,52	5,46
		60'	0,45	4,15	128,25	60,75	-
	2. Versuch	15'	0,0	-	-	-	-
		30'	0,5	4,6	145,0	52	-
		45'	0,3	4,5	67,5	-	-
		60'	0,65	6,7	36,0	81,9	-
		75'	0,55	5,9	77,0	62,15	5,17
		90'	0,25	5,9	29,0	19,0	-
5,0 ug/kg	1. Versuch	15'	0,1	6,5	9,2	-	-
		30'	0,1	6,4	14,4	-	-
		45'	0,1	6,1	20,4	-	-
		60'	0,1	6,0	23,0	-	-
	2. Versuch	15'	1,0	1,9	300,0	70	11,5
		30'	0,55	3,8	45,1	63,25	-
		45'	0,25	3,7	72,1	-	-
		60'	0,35	3,7	72,1	-	-
10 µg/kg	1. Versuch	15'	0,1	6,4	13,0	-	-
		30'	0,1	5,4	32,4	-	-
		45'	0,1	4,0	31,0	-	-
	2. Versuch	15'	0,5	4,6	75,0	58	4,5
		30'	0,35	4,9	52,5	44,8	-
		45'	0,35	4,45	50,75	45,5	-
20 µg/kg		15'	0,4	4,25	126,4	62,4	2,64
		30'	3,0	7,1	4,5	378,0	20,1
		45'	1,7	8,1	27,2	224,4	10,71
		60'	1,6	7,55	2,4	201,8	10,08
		75'	2,0	4,6	400,0	220,0	21,4
		90'	0,5	2,1	190,0	41,5	-

Tabelle I : Meßwerte bei Katze 1

µg Nikotin pro kg/KG		Zeit (Min.)	Vol. (ml)	pH	Gesamt-Pepsin (µg)	Gesamt-Natrium (mval)	Gesamt-Kalium (mval)
0,5 µg /kg	1.Versuch	15'	2,7	1,3	310,5	67,5	61,56
		30'	2,6	1,2	156,0	67,6	66,3
		45'	2,9	1,15	275,5	110,2	64,38
		60'	2,5	1,2	412,5	70,0	54,75
		75'	3,2	1,45	512,0	140,8	66,24
		90'	2,4	1,3	206,4	57,6	60,0
	2.Versuch	15'	1,6	1,25	128,0	59,2	15,68
		30'	0,75	1,15	30,0	36,0	6,825
		45'	0,5	1,22	58,0	36,5	-
		60'	0,5	1,6	68,0	49	7,35
1,0 µg /kg	1.Versuch	15'	0,95	8,0	30,4	100,7	10,9
		30'	0,35	6,8	8,75	37,8	-
		45'	-	-	-	-	-
		60'	0,4	7,7	12,8	-	5,4
	2.Versuch	15'	0,75	7,1	15,0	79,5	9,6
		30'	0,45	5,6	153,0	-	-
		45'	0,9	7,5	17,0	101	11,6
		60'	0,9	7,7	13,5	89,1	13,5
		75'	0,25	6,9	21,0	-	-
		90'	0,65	7,8	3,0	61,75	9,36
5 ug /kg	1. Versuch	15'	0,9	7,8	49,5	74,7	12,51
		30'	0,1	6,0	32,4	-	-
		45'	0,3	6,7	37,5	30,9	-
		60'	0,1	6,4	12,0	-	-
	2. Versuch	15'	0,25	4,9	15,0	-	-
		30'	0,05	6,0	4,0	-	-
		45'	0,35	4,3	73,5	-	-
		60'	0,15	4,55	23,0	-	-
		75'	0,25	4,5	71,25	-	-
10 ug /kg		15'	0,2	7,2	16,0	26,6	-
		30'	0,3	7,3	27,0	36,0	-
		45'	0,6	7,6	12,0	54,0	9,24
20 ug /kg		15'	0,1	4,2	-	-	-
		30'	0,1	3,45	33,0	-	-
		45'	0,1	3,3	26,0	-	-
40 ug /kg		15'	0,1	3,6	50,4	-	-
		30'	-	-	-	-	-
		45'	0,1	3,7	69,6	-	-

Tabelle . II : Meßwerte bei Katze 2

Nikotin ug pro kg KG		Zeit (Min.)	Vol. (ml)	pH	Gesamt-Pepsin (µg)	Gesamt-Natrium (mval)	Gesamt-Kalium (mval)
0,5 ug /kg	1.Versuch	15'	0,95	2,5	243,2	85,5	12,54
		30'	0,65	2,15	266,5	81,9	10,33
		45'	2,0	6,95	176,0	164	33,0
		60'	1,1	6,95	231,0	79,2	14,8
		75'	4,0	7,6	208,0	272,0	49,2
		90'	1,1	6,85	44,0	116,6	14,5
	2.Versuch	15'	1,65	6,5	66,0	89,1	24,25
		30'	0,75	1,75	78,0	63,0	11,025
		45'	0,65	1,7	58,5	66,3	10,335
		60'	0,95	2,4	93,0	95,0	15,96
1,0 ug /kg	1.Versuch	15'	0,65	3,1	87,75	-	8,06
		30'	0,75	3,3	94,5	90,0	9,15
		45'	0,7	2,55	162,4	79,1	8,61
		60'	0,65	2,9	123,5	75,4	7,02
	2. Versuch	15'	0,9	3,8	105,0	100,0	10,0
		30'	0,7	3,05	253,5	77,0	6,3
		45'	0,8	5,5	220,0	76,8	10,8
		60'	1,8	7,8	18,5	102,6	23,22
		75'	1,8	7,1	19,0	100,8	21,6
		90'	1,5	7,8	14,5	78,0	13,5
5 ug /kg	1.Versuch	15'	0,7	3,6	126	84,7	-
		30'	0,3	2,0	72	28,2	2,25
		45'	0,8	2,6	124,8	107,2	8,4
		60'	0,2	2,65	29,2	-	-
	2. Versuch	15'	0,65	1,28	139,8	44,2	9,55
		30'	0,7	1,42	105,0	72,1	5,53
		45'	0,45	1,68	66,6	52,2	4,05
		60'	2,3	6,7	161,0	147,2	25,53
		75'	0,65	1,9	253,5	69,55	5,46
		90'	0,5	2,15	70,0	60	4,45
		105'	0,45	1,7	135,0	54,45	-
10 µg /kg		15'	0,5	3,3	75,0	57,0	-
		30'	0,5	2,0	147,5	-	-
		45'	0,15	1,95	26,25	-	-
20 µg /kg		15'	0,5	2,6	110,0	-	-
		30'	0,5	2,15	150,0	-	-
		45'	0,1	2,1	34,0	-	-
40 µg /kg		15'	0,2	1,95	56,0	-	-
		30'	0,4	1,95	88,0	-	-
		45'	0,2	2,15	57,2	-	-

Tabelle III : Meßwerte bei Katze 3

Nikotin µg pro kg		Zeit (Min.)	Vol. (ml)	pH	Gesamt-Pepsin (µg)	Gesamt-Natrium (mval)	Gesamt-Kalium (mval)
0,5 µg/kg	1. Versuch	15'	0,95	7,9	66,5	133	19,67
		30'	0,9	8,5	144,0	121,5	17,7
		45'	0,6	8,5	141,0	81,6	9,72
		60'	0,7	8,4	217,0	96,6	10,71
		75'	0,65	8,1	6,5	79,3	8,45
		90'	0,65	8,1	0,6	93,6	8,775
	2. Versuch	15'	0,7	7,1	7,0	75,6	8,47
		30'	0,55	7,05	5,5	78,1	8,25
		45'	0,75	7,5	30,0	95,25	12,75
		60'	1,2	7,7	96,0	147,6	21,0
1,0 µg/kg	1. Versuch	15'	0,6	6,7	135	73,8	6,84
		30'	0,45	6,8	76,5	54,45	-
		45'	0,85	7,1	42,5	115,6	10,2
		60'	0,75	7,55	0,001	103,5	90,0
	2. Versuch	15'	0,65	6,6	180	76,7	5,85
		30'	0,8	6,4	400	100,8	9,28
		45'	1,0	7,5	171	118	15,3
		60'	0,7	4,6	154	77,0	8,61
		75'	0,65	4,15	110,5	76,7	6,76
		90'	0,55	5,8	98,1	64,9	7,09
5,0 µg/kg	1. Versuch	15'	0,6	6,15	414	81,0	7,74
		30'	0,5	7,1	10	67,5	7,5
		45'	1,0	7,35	40	144,0	14,1
		60'	0,5	7,55	25	76,5	-
	2. Versuch	15'	0,45	1,45	131	20,7	-
		30'	0,8	1,92	240	86,4	11,36
		45'	0,35	2,55	75,3	-	-
		60'	0,45	4,35	117,0	-	-
10 µg/kg	1. Versuch	15'	0,5	7,7	25	79,0	-
		30'	0,65	7,9	13	96,85	8,19
		45'	0,3	7,7	6	37,2	-
	2. Versuch	15'	0,65	7,5	58,5	83,2	10,33
		30'	0,6	7,9	96	74,4	9,18
		45'	1,1	7,95	2,0	135	12,4
20 µg/kg		15'	0,5	8,0	24,0	70,5	6,75
		30'	0,3	7,8	20,4	45,3	-
		45'	0,5	7,75	25,0	69,0	9,0
40 µg/kg		15'	1,4	7,7	47,6	162,4	26,88
		30'	0,4	7,4	16,0	-	6,6
		45'	0,6	7,4	26,4	78,6	9,9

Tabelle IV : Meßwerte bei Katze 4

µg Nikotin pro kg /KG		Zeit	Vol. (ml)	pH	Gesamt-Pepsin (µg)	Gesamt-Natrium (mval)	Gesamt-Kalium (mval)
0,5 µg /kg	1. Versuch	15'	1,15	3,3	241,5	280,5	50,82
		30'	0,7	1,5	266,0	47,6	13,02
		45'	0,65	1,4	143,0	42,9	11,11
		60'	0,55	1,35	209	41,8	9,35
		75'	0,55	1,46	143	46,2	9,24
		90'	0,65	1,52	201,5	55,9	10,98
	2. Versuch	15'	0,8	1,45	140	45,6	10,24
		30'	0,6	1,35	114	46,8	10,62
		45'	0,85	1,3	127,5	62,9	14,28
		60'	0,7	1,3	101,5	53,2	12,53
1,0 µg /kg	1. Versuch	15'	0,9	2,6	468	72,0	129,6
		30'	0,6	6,9	0,6	-	-
		45'	0,2	1,7	112	-	-
		60'	0,35	1,4	182	-	-
	2. Versuch	15'	0,95	2,1	190	60,8	11,4
		30'	0,75	1,35	150	39,75	9,675
		45'	0,45	1,4	96,75	29,25	7,15
		60'	0,85	1,92	153,0	69,7	11,05
		75'	0,35	2,7	59,5	26,95	-
		90'	0,45	2,1	112,5	71,85	3,6
5,0 µg /kg	1. Versuch	15'	0,6	1,6	180	51,6	9,72
		30'	0,5	1,35	140	36,5	8,0
		45'	0,3	1,45	102	22,8	-
		60'	0,2	1,35	102	14,4	-
	2. Versuch	15'	0,75	1,55	360	48,75	13,05
		30'	0,5	1,15	500	23,5	-
		45'	0,6	1,38	258	36	9,06
		60'	0,25	1,47	70	-	-
10 µg / kg	1. Versuch	15'	0,3	1,55	156	19,5	-
		30'	0,6	1,6	276	47,4	10,8
		45'	0,65	2,0	158,6	39,0	8,775
	2. Versuch	15'	0,85	1,3	428,4	68,0	12,0
		30'	0,6	1,42	252,0	49,2	8,8
		45'	0,2	2,5	84,0	20,4	-

Tabelle V : Meßwerte bei Katze 5

µg Nikotin pro kg/KG	Zeit (Min.)	Vol. (ml)	pH	Gesamt-Pepsin (µg)	Gesamt-Natrium (mval)	Gesamt-Kalium (mval)
Basal-sekretion	15	0,63	4,04	119,0	65,9	9,14
	30	0,56	4,27	111,0	75,3	10,06
0,5 µg	15	1,21	4,31	127,2	102,2	21,7
	30	0,875	3,75	115,2	70,1	15,0
	45	1,00	4,392	117,1	164,9	20,1
	60	0,955	4,52	148,4	78,3	15,9
1,0 µg	15	0,766	5,15	152,4	88,3	23,0
	30	0,59	4,945	136,3	63,9	16,3
	45	0,591	4,87	115,1	75,6	9,8
	60	0,75	5,242	82,1	85,8	22,7
5,0 µg	15	0,6	3,6	172,4	52,1	10,7
	30	0,41	3,7	116,3	53,9	6,9
	45	0,45	3,7	104,5	65,5	8,9
	60	0,46	4,46	63,4	79,3	25,53
10,0 µg	15	0,45	4,9	105,8	55,9	8,9
	30	0,46	4,8	111,4	58,1	9,2
	45	0,43	4,8	46,3	55,1	10,1
20,0 µg	15	0,37	4,8	86,8	66,4	4,7
	30	0,97	5,1	53,4	196,6	14,5
	45	0,6	5,3	28,0	146,7	10,7
40,0 µg	15	0,56	4,4	51,3	162,4	26,9
	30	0,4	4,7	52,0	-	6,6
	45	0,33	4,4	64,4	78,6	9,90

Tabelle VI : Mittelwerte der 5 untersuchten Katzen

L i t e r a t u r .

1. ANSON, M.L. and A.E. MIRSKY:
Estimation of Pepsin with hemoglobin
J.gen.Physiol. 16, 59-63 (1932)

2. BARLOW, R.B. :
Chemical structure and biological activity of nicotine and related compounds
in: v.EULER, U.S.:
Tobacco alkaloids and related compounds
Pergamon Press, The Macmillan Company, New York (1964)

3. BECKER, R.,C.R.D.LITTLE and J.E. KING:
Experimental studies on nicotine absorption in rats during pregnancy
Amer.J.Obst. & Gynec. 100, 957-968 (1968)

4. BECKER, R.F.,J.E.KING and C.R.D.LITTLE:
Experimental studies on nicotine absorption during pregnancy
Amer.J.Obst.& Gynec. 101, 1109 - 1119 (1968)

5. BICKEL, A.:
Der nervöse Mechanismus der Sekretion der Magendrüsen und der Muskelbewegung am Magen-Darmkanal.
Ergebn.d.Physiol.24, 228 - 280 (1925)

6. BURN, J.H., E.H.LEACH, M.J.RAND and J.W.THOMPSON:
Peripheral effects of nicotine and acetylcholine resembling those of sympathetic stimulation
J.Physiol. 148, 332 - 352 (1959)

7. DEBAS, H.T. and M.M.COHEN :
Effect of smoking on gastric secretion stimulated by Pentagastrin
Lancet 1972/I, 43-44

8 EMAS, S. and M.J.GROSSMAN:
Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin responses to histamine and gastrin in cats
Amer.J.Physiol. 213, 657-662 (1967)

9. FOULDS, W.S., I.A.CHISHOLM, J.BRONTE-STEWART and I.M.WILSON:
Vitamin B_{12} Absorption in tobacco amblyopia
Brit.J.Ophthal.53, 393-397 (1969)

10. HAENDLE, H.,W.LORENZ, H.STURM und E.WERLE:
Über einen pepsinstabilisierenden Faktor (PSF) im Magen und Magensaft bei Menschen und Tieren
HOPPE-Seyler's Z.Physiol.Ch. 349, 1201-1207 (1968)

11. HOLLE, F.:
Allgemeine und technische Indikationsfehler in der Ulcuschirurgie
Fortschr.med.88, 385-389 (1970)

12. HOLLE, F.:
Spezielle Magenchirurgie
Springer-Verlag,Berlin-Heidelberg-New York,(1968)

13. JACOBSON, E.D.,S.J.KONTUREK, J.DALE and L.R.JOHNSON:
Inhibition of pancreatic secretion of Bicarbonate by Nicotine
Proc.Intern.Union Physiol.Sci.9,817 (1971)

14. LEISHMAN, R.:
Gastric function in tobacco amblyopia
Trans.opthal.Soc.U.K.71, 319-326 (1952)

15. LUNDBERG, A. and S.THESLEFF:
Dual action of nicotine on the sympathetic ganglion of the cat
Acta physiol.Scand.28, 218-223 (1953)

16. MARRAZZI, S.A.
Adrenergic inhibition at sympathetic synapses
Amer.J.Physiol.127, 738-744 (1939)

17. MOLL, H. and E.R.FLINT:
The depressive influence of the sympathetic nerves on gastric acidity
Brit.J.Surg.16, 283-307 (1928)

18. MOORE, E.W., T.L.EDWARDS and J.F.PATTERSON:
A mathematical method for estimation of maximal gastric secretory capacity
Gastroenterology 51, 473-480 (1966)

19. OLBE, L. and C.E.ELWIN:
Effects of tobacco smoking and nicotine on gastric acid secretion in dogs
pp. 273-276 (1964)
in: v.EULER, U.S.
Tobacco Alkaloids and related compounds
Pergamon Press, The Macmillan Company, New York (1964)

20. OLBE, L. and C.E.ELWIN:
Effect of nicotine
in: THOMSON, T.J. and I.E.Gillespie
Postgraduate Gastroenterology
Baillière, Tindall & Cassell, London ,(1966)

21. ROBERTSON, C.R.; K.LANGLOIS, C.G.MARTIN, G.SLEZAK and M.I.GROSSMAN:
Release of gastrin in response to bathing the pyloric mucosa with acetylcholine
Amer.J.Physiol.163, 27-29 (1950)

22. ROSSMANN, H.:
Vitamin-B_{12}-Resorption bei der sogenannten Tabak-Amblyopie
DMW 95, 419-420 (1970)

23. SCHNEDORF, J.C. and A.C.IVY:
The effect of tobacco smoking on the alimentary tract; an experimental study of man and animals
J.A.M.A.112, 898-904 (1939)

24. SCHIEVELBEIN, H.:
Nikotin. Pharmakologie und Toxikologie des Tabakrauches.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart,(1968)

25. THOMPSON, J.H. and W.BRÜCKNER:
Rat gastric secretion following acute exposure to nicotine
Europ.J.Pharmacol. 9, 261-263 (1970)

26. TRENDELENBURG, U.:
Reaktion sympathischer Ganglien während der Ganglienblockade durch Nicotin
Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 230, S.448-456 (1957)

27. VOLLE, L.R. and G.B.KOELLE:
Ganglionic stimulating and blocking agents pp.585-600 in: GOODMAN, L.S. and A.GILMAN:
Thepharmacological basis of therapeutics.
The Mac Millan Company London-Toronto,
4.Auflg. 1970.

28. WENZEL, D.G. and J.L. SU:
Interactions of nicotine and tyramine with adrenertic blocking agents on ventricle strips
Arch.int.Pharmacodyn 162,180-185 (1966)

29. U.S.Public Health Service.
The Health Consequences of Smoking.
A Public Health Service Review: 1967, pp.181-182.
U.S.Government Printing Office
Washington, D.C., 1967

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr.F. H o l l e für die mir gewährte Arbeitsmöglichkeit an der Klinik bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr.W. B r ü c k n e r für die Überlassung des Themas, sowie für die freundlich gewährte Unterstützung und Mithilfe bei den Operationen, Versuchen und der Auswertung der Ergebnisse.

L e b e n s l a u f .

Ich, Maria K o l l i a , wurde am 14.8.1940 als Tochter des Herrn Anastasios Kollia und seiner Ehefrau Elli Kollia in Athen - Griechenland geboren.

Von 1946 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Athen und anschließend das Gymnasium in Athen, wo ich 1958 das Reifezeugnis erhielt.

Nach meinem Abitur erlernte ich in Athen im Goethe-Institut die Deutsche Sprache und kam im Oktober 1959 nach München, um Medizin zu studieren.

Zunächst erlernte ich an der Universität München die Deutsche Sprache. Dabei begann ich auch anschließend mein Studium der Medizin. In München legte ich das Vor- sowie das Physikum ab. Im Juni 1971 beendete ich das Studium der Medizin, und bestand am 21. Juni 1971 mein Medizinisches Staatsexamen.

Während meiner Medizinal-Assistentenzeit war ich für 4 Monate an der Universitätsklinik für Innere Medizin in München und für 4 Monate an der Klinik und Poliklinik der Universität für Hals-Nasen-Ohrenkranke München tätig.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinal-Assistentin an der Universitätsklinik für Chirurgie, München, Nußbaumstraße.